

# НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ БЕЗ ОЖИРЕНИЯ: ПРОБЛЕМА, ОЖИДАЮЩАЯ РЕШЕНИЯ

<sup>1,2</sup>А.О. Буеверов, <sup>2</sup>П.О. Богомолов

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, <sup>2</sup>МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

## **Сведения об авторах:**

Буеверов Алексей Олегович – профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, доктор медицинских наук.

Богомолов Павел Олегович – руководитель отделения гепатологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель Московского областного гепатологического центра, кандидат медицинских наук.

**Резюме:** Принято считать, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой компонент метаболического синдрома и часто сочетается с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, атерогенной дислипидемией и другими его компонентами. Однако на сегодняшний день не вызывает сомнений, что не у всех тучных людей развивается НАЖБП и, напротив, наличие НАЖБП возможно у лиц с нормальным весом. Данные о распространенности НАЖБП без ожирения в разных странах весьма вариабельны – от 3 до 30%. В качестве факторов риска развития рассматриваются как экзогенные (например, избыточное потребление холестерина и быстроусваиваемой фруктозы), так и генетически детерминированные (аллельные варианты генов, кодирующих адипонутрин, белок-переносчик эфиров холестерина, стерол-регулирующий элемент-связывающий фактор 2). Методы диагностики принципиально не отличаются от таковых при «классической» НАЖБП. На основании анализа проведенных исследований имеются основания утверждать, что модификация образа жизни в виде физических нагрузок и пищевых ограничений способствует улучшению биохимических показателей и гистологической картины. Эффективность медикаментозных методов требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова.** Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения, факторы риска, диагностика, лечение.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) определяется как жировая инфильтрация печени, выявленная с помощью гистологического исследования или неинвазивным методом, у лиц, не злоупотребляющих алкоголем и с отсутствием причин вторичного накопления жира (например, инфекции вирусом гепатита С генотипа 3) [1–3]. НАЖБП на сегодняшний день заняла лидирующие позиции среди хронической патологии печени, потеснив вирусные и алкогольные поражения. В экономически развитых странах ее распространенность составляет от 20 до 30% от числа взрослого населения [4–5]. Риск НАЖБП обусловлен не только вероятностью прогрессирующего фиброза печени с развитием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, но и с повышенной частотой поражения сердечно-сосудистой системы, почек, щитовидной железы и толстой кишки [6–9].

Традиционно принято считать, что НАЖБП представляет собой компонент метаболического синдрома (МС) и часто сочетается с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, атерогенной дислипидемией и другими его компонентами [2]. При этом на сегодняшний день не вызывает сомнений, что не у всех тучных людей развивается НАЖБП [10] и, напротив, наличие НАЖБП возможно у лиц с нормальным весом [1, 5, 11]. Несмотря на идентичность гистологической картины, патогенетики и клинически эти состояния, безусловно, различаются, и их изучение выходит далеко за рамки академической медицины. Главные вопросы можно сформулировать следующим образом: в чем заключается риск для пациента с НАЖБП без ожирения (НАЖБП-БО), каким образом его оценить и как его уменьшить?

### **НАЖБП у худых и НАЖБП без ожирения**

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, нормальной массой тела считается значение индекса массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, повышенной – от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>. Американская диетологическая ассоциация в качестве идеального рассматривает ИМТ от 20 до 25 кг/м<sup>2</sup>. ИМТ обычно трактуется как суррогатный маркер содержания жира в организме, но такая интерпретация, особенно среди лиц с нормальным весом, не может быть признана адекватной. Следует отметить, что при изучении вопроса норма-патология в общем и дифференцировании типов НАЖБП в частности, по всей вероятности, должны приниматься во внимание расовые и этнические различия [1, 2, 12]. Так, риск диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии значимо повышается в азиатской популяции при меньшем ИМТ по сравнению с европейцами [12].

В связи с вышесказанным, многие авторы различают понятия НАЖБП худых (lean NAFLD, non-overweight NAFLD) и НАЖБП-БО (non-obese NAFLD); последний термин объединяет лиц с нормальным и повышенным ИМТ. В настоящем обзоре две упомянутые группы рассматриваются вместе, за исключением случаев необходимости их разделения.

## **Распространенность**

Данные о распространенности НАЖБП БО в разных странах весьма вариабельны – упоминаемые в литературных источниках цифры различаются в 10 раз, от 3 до 30%. Такой разброс показателей может быть обусловлен критериями отбора пациентов, методами диагностики, особенностями питания и образа жизни жителей исследуемого региона. Результаты, полученные при изучении европейской и азиатской популяции, нельзя напрямую сопоставлять друг с другом хотя бы ввиду неодинаковой интерпретации значений ИМТ. Так, для азиатов рекомендовано считать повышенным ИМТ от 23 до 25 кг/м<sup>2</sup>, а при ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> диагностировать ожирение, тогда как европейские параметры более «либеральны» [13]. Необходимо заметить, что этих критериев придерживаются не все клиницисты.

В большинстве работ показана значительная распространенность НАЖБП-БО, хотя и уступающая таковой НАЖБП-О [4, 11, 14–17]. В исследовании Kim et al. частота НАЖБП составила 16.1% у лиц с нормальным весом и 34.4% с повышенным ИМТ, не достигающим степени ожирения [15]. В другой работе из Тайваня НАЖБП-БО наблюдалась у 15-21% жителей азиатско-тихоокеанского региона с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> [16]. В упомянутых выборках НАЖБП рассматривалась в качестве раннего предиктора метаболических нарушений и основной причины криптогенного поражения печени среди лиц, имеющих нормальную массу тела

Наиболее крупное популяционное исследование НАЖБП-БО в азиатской популяции было проведено в Корее Kwon et al. Согласно полученным авторами данным, НАЖБП-БО (ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>) наблюдается у 12.6% из 29,994 обследованных субъектов [11]. В другой работе среди лиц с нормальной массой тела без сахарного диабета (ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>) НАЖБП выявлена у 27%. При определении верхней границы ИМТ как 22,9 кг/м<sup>2</sup> распространенность НАЖБП-БО уменьшилась до 16% [17]. В индийском исследовании соответствующие цифры составили 7.4% и 5.5% [18]. Среди 5562 жителей Китая с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> частота обнаружения НАЖБП-БО составила 7.27% [19]. Наконец, в популяции

жителей Гонконга с аналогичным ИМТ распространенность данной патологии равнялась 19%, в то время как у лиц с большей массой тела – 61% [20].

Сведения о европеоидах с рассматриваемым заболеванием более скудные. В максимальном по выборке исследовании Kim (11 277 человек), выполненном в США, верхним лимитом ИМТ был обозначен показатель 25 кг/м<sup>2</sup>. Распространенность НАЖБП составила 21.2% по сравнению с 34.0% у лиц с избыточным весом и ожирением [21]. Парадоксально, но в двух других работах, включавших пациентов с ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup>, распространенность НАЖБП-БО была ниже – 16.7 и 11.3% [22, 23].

### **Масса тела и висцеральный жир**

Хотя составляющие МС в большинстве случаев развиваются вслед за ожирением, в 10-30% случаев этого не наблюдается [24]. У «здоровых метаболиков» избыток абдоминального жира не ассоциирован ни с артериальной гипертензией, ни с диабетом 2-го типа, ни с атерогенной дислипидемией. Более того, содержание жира в печени у этих лиц тоже нередко не превышает норму [25].

С другой стороны, при нормальном ИМТ возможна манифестация одного или нескольких компонентов МС [1]. Эта группа в конце 90-х годов прошлого столетия была обозначена как «метаболическое ожирение с нормальным весом» (metabolically obese but normal weight, MONW), при этом было отмечено наличие у этих пациентов системной резистентности к инсулину [10]. В свете хорошо известной связи НАЖБП и инсулинорезистентности, НАЖБП-БО может рассматриваться как «печеночный» фенотип MONW.

ИМТ – простой, но весьма грубый инструмент оценки метаболических нарушений. Бесспорно, в патогенезе МС играют роль такие факторы возраст, пол, этническая принадлежность, генетическая предрасположенность, особенности рациона. Так, у азиатов отмечается больший процент общего и висцерального жира по сравнению с европейцами и африканцами, сопоставимыми по полу, возрасту и ИМТ [1, 5]. Посредством определения ИМТ также невозможно оценить распределение жира, то есть определить степень абдоминального ожирения, играющего наиболее важную роль в развитии МС [26]. Окружность массы тела тоже не может служить релевантным критерием риска МС, поскольку не позволяет дифференцировать подкожный и висцеральный жир.

Доля висцерального жира в общем пуле жировой ткани невелика – от 7 до 15%, однако именно он играет важнейшую роль в развитии инсулинорезистентности. Кровь, протекающая по воротной вене, содержит свободные жирные кислоты и цитокины, секретируемые жировой тканью, что способствует развитию НАЖБП и ее потенциально прогрессирующей формы – неалкогольного стеатогепатита [27]. Оценка степени висцерального ожирения наиболее важна для MONW пациентов. В когортном исследовании 2017 пациентов, прослеженных в среднем на протяжении 4.4 лет заболеваемость НАЖБП-БО коррелировала с количеством висцеральной жировой ткани. При этом наблюдалась обратная корреляция между частотой НАЖБП-БО и накоплением подкожного жира [1]. Возможно, это объясняется тем, что подкожный жир выступает в роли резервуара излишков метаболически нейтральных липидов, препятствующего их транслокации в печень [28].

В качестве антропометрического индикатора висцерального ожирения может использоваться определение сагиттального абдоминального диаметра. Он измеряется в положении лежа на спине с согнутыми коленями, при котором подкожный жир смещается латерально под действием силы тяжести (**рис. 1**). Определяется расстояние между ножками кронциркуля от позвоночного столба на уровне L4-L5 до пупка. Верхняя граница нормы – 25 см вне зависимости от пола. Yim et al. продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП БО сагиттальный абдоминальный диаметр в большей степени коррелирует с количеством висцерального жира, чем ИМТ и окружность талии [29].

## **Факторы риска**

Метаболические факторы, ассоциированные с НАЖБП-БО, по данным разных исследований, включают: возраст, мужской пол, объем талии, толщину кожной складки, ИМТ  $>23-25$  кг/м<sup>2</sup>, повышенное содержание жира по данным биоимпедансометрии, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность, гипергликемию натощак, диабет, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гиперурикемию, гиперферритинемию, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-хс), повышенную активность аланиновой трансаминазы, полиморфизм адипонутрина [5, 17, 20]. Как видно из приведенного списка, основные факторы риска НАЖБП-БО идентичны таковым при НАЖБП с ожирением (НАЖБП-О). Однако Kwon et al. подчеркивают, что ассоциация с компонентами МС у пациентов с НАЖБП-БО более сильная [11]. В первую очередь это относится к артериальной гипертензии, гипергликемии натощак, гипертриглицеридемии

(для обоих полов) и низкому ЛПВП-хс (для женщин). Независимо от других факторов, НАЖБП БО демонстрирует сильную связь с инсулинорезистентностью [17].

Наконец, результаты когортных исследований показывают, что прибавка веса способствует развитию НАЖБП, даже если ИМТ укладывается в границы нормы. Так, в израильской популяции увеличение массы тела на 1 кг повышало риск НАЖБП-БО в 1,16 раза (95%-й доверительный интервал 1.06–1.28) [30]. Независимыми факторами риска НАЖБП-БО являются увеличение окружности талии и уровня сывороточных триглицеридов, причем оба показателя могут не достигать значений, характерных для МС [31].

Feng et al. разделили 1179 включенных в исследование человек в возрасте от 20 до 70 лет на 4 группы: 1) контрольная группа без ожирения; 2) НАЖБП-БО (ИМТ < 24 кг/м<sup>2</sup>); 3) с повышенным ИМТ и 4) с повышенным ИМТ и НАЖБП. Хотя пациенты с НАЖБП-БО имели меньшие ИМТ и окружность талии по сравнению с НАЖБП-О, индекс висцерального жира у них был значительно выше чем у лиц с повышенной массой тела без НАЖБП. По таким показателям как концентрация сывороточных триглицеридов, холестерина и холестерина ЛПНП группа НАЖБП-БО была сопоставима с группой НАЖБП-О. Также в обеих группах НАЖБП отмечены более высокие уровни лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Интересно, что при НАЖБП-БО чаще наблюдались такие патологические состояния как диабет (OR = 2.47, 95%CI: 1.14-5.35), артериальная гипертензия (OR = 1.72, 95%CI: 1.00-2.96) и МС (OR = 3.19, 95%CI: 1.17-4.05), однако статистически достоверное различие отмечено только в отношении МС [4].

### Роль питания

**Холестерин.** Метаболизм холестерина, по-видимому, играет более важную роль в патогенезе НАЖБП-БО по сравнению с НАЖБП-О. В небольшом итальянском исследовании установлено, что у больных неалкогольным стеатогепатитом с нормальной массой тела потребление холестерина больше чем в контрольной группе здоровых лиц с аналогичным ИМТ [32].

Результаты работы, выполненной в Японии, также продемонстрировали существенно более высокое потребление холестерина в группе НАЖБП- БО, хотя калорийность пищи, количество жиров и углеводов были больше у пациентов с НАЖБП-О [33]. Экспериментальные исследования демонстрируют схожие результаты [34].

Теоретическое обоснование роли холестерина в патогенезе НАЖБП-БО базируется на стимуляции холестерином липогенеза посредством повышения экспрессии печеночного X-рецептора-а и активации синтеза жирных кислот оксистеролом – метаболитом стерол-регулирующего элемент-связывающего протеина 1с [33, 35]. Экспрессия печеночного X-рецептора-а более значительна при НАЖБП БО по сравнению с «классической» формой болезни [33].

Практическое значение полученных результатов еще предстоит выяснить. До настоящего времени не опубликованы исследования по влиянию ограничения пищевого холестерина на течение НАЖБП-БО. Вместе с тем применение ингибитора всасывания холестерина эзетимиба может уменьшать повреждение печени у этих пациентов [36].

**Фруктоза.** Связь развития НАЖБП с употреблением безалкогольных напитков с высоким содержанием фруктозы доказана, причем этот фактор риска не зависит массы тела [5, 21]. Поскольку пациенты с НАЖБП-БО в среднем моложе и, в силу возрастных предпочтений, чаще употребляют фруктозосодержащие напитки, роль фруктозы в патогенезе их заболевания может быть весьма велика [5].

В исследовании 31 пациента с НАЖБП-БО (средний возраст  $30 \pm 13$  лет) с отсутствием МС отмечено существенно более высокое дополнительное потребление сахара – 80% по сравнению с 20% у лиц без НАЖБП. Наибольшее количество сахара (43%) пациенты с НАЖБП-БО получали с газированными напитками и фруктовых соков, в то время как их доля не превышала 8% [37]. В другом мультивариантном анализе фруктоза безалкогольных напитков способствовала развитию жировой дистрофии печени и повышала уровень С-реактивного протеина [38].

#### Генетические факторы

**Адипонутрин.** Аллель rs738409 адипонутрина (palatin-like phospholipase domain containing 3, PNPLA3) ассоциирован с накоплением в печени триглицеридов при НАЖБП. Кроме того, наличие данного аллельного варианта сопряжено с высокой вероятностью прогрессирующего течения болезни – стеатогепатита с ускоренным фиброгенезом, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [39]. Механизмы этой взаимосвязи пока не ясны; предполагается, что они опосредованы через инсулинорезистентность, по крайней мере, у части больных. Установлена возможность быстрого прогрессирования НАЖБП с наличием аллеля адипонутрина rs738409 в отсутствие ожирения, диабета, дислипидемии и других компонентов МС [40]. Упомянутое ранее исследование, проведенное в Гонконге

выявило наличие аллеля rs738409 у 78.4% пациентов с НАЖБП-БО, что значимо превышало частоту его обнаружения при НАЖБП-О (59.8%) [20].

**Белок-переносчик эфиров холестерина (СЕТР).** СЕТР играет ключевую роль в обратном транспорте холестерина, посредством которого холестерин проникает из периферических тканей обратно в печень, место его синтеза. Adams et al описали два однонуклеотидных полиморфизма кодирующего гена – rs12447924 и rs12597002, ассоциированные с повышенным риском стеатоза печени, при этом степень риска была большей у лиц без ожирения. Частота выявления НАЖБП-БО у гомозигот по rs12447924 составляла 28%, по rs12597002 – 25%, что было несопоставимо выше, чем у носителей других аллельных вариантов – 3% [41].

**Стерол-регулирующий элемент-связывающий фактор 2 (SREBF-2).** Ген SREBF-2 кодирует упоминавшийся в разделе по метаболизму холестерина стерол-регулирующий элемент-связывающий протеин, регулирующий его клеточный синтез, захват и экскрецию. Показано, что повышение печеночной продукции SREBF-2 коррелирует с тяжестью НАЖБП [42]. Результаты проспективного когортного исследования позволили установить связь развития НАЖБП-БО и ее гистологического прогрессирования с полиморфизмом SREBF-2 rs133291. 7-летнее наблюдение за пациентами выявило развитие НАЖБП-БО у 38% носителей данного аллеля, тогда как в контрольной группе эта частота составила 21%. Помимо этого, SREBF-2 rs133291 ассоциировался со значимым повышением риска стеатогепатита (OR 2.9; 95% ДИ 2.1–4.2) [43].

Взаимодействие рассмотренных факторов и индуцируемые ими патологические процессы схематично изображены на **рис. 2**.

## Диагностика

Как и при НАЖБП-О, диагностическим «золотым стандартом» по сей день остается биопсия печени. Несмотря на очевидный прогресс в неинвазивной диагностике стеатоза печени, дифференцировать стеатоз от стеатогепатита с помощью визуализирующих методов пока не представляется возможным.

Поскольку среди гистологических компонентов НАЖБП с клинической позиции наиболее важным представляется фиброз, разработано несколько сывороточных диагностических панелей для определения активности процессов фиброгенеза (Fibromax, FIB-4, NAFLD fibrosis score и др.). Несмотря на простой набор исследуемых параметров,



NAFLD fibrosis score продемонстрировал приемлемую чувствительность и специфичность в 13 исследованиях, из них 2 многоцентровых, проведенных в США и Японии. В двух последних участвовали в совокупности 3064 пациента, различавшихся по расе, возрасту, ИМТ и сопутствующей патологии [44]. В аспекте рассматриваемой проблемы представляется важным, что NAFLD fibrosis score оказался методом исключения тяжелого фиброза и у пациентов с низким ИМТ [45].

Инструментальные неинвазивные методы определения степени фиброза представлены ультразвуковой и магнитно-резонансной фиброэластографией. Следует отметить, что у пациентов с НАЖБП-БО их точность может быть выше, поскольку при ИМТ  $>30\text{кг/м}^2$  в 20% случаев ультразвуковая фиброэластография не позволяет получить валидный результат [46]. С целью повышения точности инструментальных методов в последние годы предложены методики контролируемого параметра затухания (controlled attenuation parameter, CAP) и магнитно-резонансного определения протонной плотности фракции жира [3, 47].

#### Гистологическая картина

Относительно немногочисленные сведения об изменениях ткани печени при НАЖБП-БО указывают на отсутствие принципиальных отличий от НАЖБП-О как на стадии стеатоза, так и при стеатогепатите (с фиброзом или без него). В бельгийском исследовании, включавшем 1777 пациентов с хронической патологией печени без ожирения и диабета НАЖБП была диагностирована у 2.8%. Среди них стеатогепатит и фиброз выявлены у 61% и 55%, соответственно, что сопоставимо с частотой аналогичных находок при НАЖБП-О [14]. В двух других европейских исследованиях сообщается о практически идентичном преобладании стеатогепатита при НАЖБП БО – 50-65% – даже при снижении верхней границы ИМТ до  $25\text{ кг/м}^2$ . Выраженность воспаления и фиброза при двух типах НАЖБП не имела статистически достоверных различий [48, 49]. В международном исследовании, включавшем 1090 больных НАЖБП (88.5% с ИМТ  $>25\text{ кг/м}^2$  и 11.5% с ИМТ  $<25\text{ кг/м}^2$ ), вторая группа характеризовалась меньшей выраженностью стеатоза и фиброза, но более активным лобулярным воспалением [50]. В популяции жителей Индии с НАЖБП-БО частота стеатогепатита составила 31%, цирроза печени 2.4%, несмотря на молодой возраст (медиана 35.5 лет) и низкий ИМТ (медиана  $19.6\text{ кг/м}^2$ ) [18].

В Китае по результатам эластографии печени тяжелый фиброз выявлен у 2.6% пациентов с НАЖБП БО и у 5.1% с НАЖБП-О; несмотря на визуальное различие

показателей, оно не достигло статистической достоверности ( $P=0.473$ ) [20]. Годом позже та же группа авторов на гистологическом материале продемонстрировала, что у пациентов с НАЖБП-БО наблюдается менее выраженный стеатоз и баллонная дегенерация гепатоцитов по сравнению с НАЖБП-О. Между пациентами с ИМТ  $<23$  кг/м<sup>2</sup> и 23-24.9 кг/м<sup>2</sup> различия по гистологической активности и выраженности фиброза отсутствовали [51].

## Лечение

На основании анализа проведенных исследований имеются основания утверждать, что модификация образа жизни, направленная на снижение веса, оказывает лечебное действие не только при «классической» НАЖБП, но и при НАЖБП-БО [2, 30].

В интервенционном азиатском исследовании у пациентов со средним ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> потеря веса более чем на 10% привела к разрешению НАЖБП в 97% случаев, а на 3-5% – примерно в 40% [52]. Сходные результаты, основанные на биопсийном материале, получены в работе Jin et al. [53]. Отмечено, что гомозиготы GG адипонутрина лучше отвечают на модификацию образа жизни, что проявляется в снижении печеночной концентрации триглицеридов и активности трансаминаз [54].

Имеются сведения о благотворном влиянии на течение НАЖБП-БО физических нагрузок, способствующих уменьшению пула висцерального жира, хотя подобный эффект подтверждается не всеми авторами [55, 56].

На момент написания данного обзора сколько-нибудь убедительные данные по эффективности медикаментозных методов лечения НАЖБП-БО отсутствуют. Более того, недавно опубликованный кокрейновский обзор применения фармакологических средств при НАЖБП продемонстрировал весьма неоднозначные результаты для всех основных препаратов безотносительно наличия или отсутствия избыточной массы тела [57].

В повседневной клинической практике, в том числе в России, для лечения НАЖБП широко применяется урсодезоксихолевая кислота (УДХК, урсосан). Теоретическим обоснованием ее применения при неалкогольном стеатогепатите служат ее антиапоптотический, иммуномодулирующий и гипохолестеринемические эффекты, что подтверждается клиническими данными [58–60]. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании Ratziu et al. терапия УДХК в дозе 28-35 мг/кг в день

значимо снижала активность АЛТ по сравнению с плацебо: 28.3% и 1.6%, соответственно,  $P < 0.001$ . У 24.5% больных к концу 12-месячной терапии уровень АЛТ нормализовался, причем этот результат не зависел от динамики массы тела. Более того, высокодозовая терапия УДХК уменьшала активность сывороточных маркеров фиброгенеза по данным FibroTest ( $p < 0.001$ ), показателей гликемии и инсулинорезистентности [58]. Рандомизированное исследование с парными биопсиями печени продемонстрировало достоверное ( $P = 0.011$ ) уменьшение выраженности лобулярного воспаления на фоне 18-месячного лечения УДХК в дозе 23-28 мг/кг в день [59]. Дополнительное гипохолестеринемическое действие УДХК, исходя из патогенеза НАЖБП-БО, может замедлить прогрессирование последней. Так, в мультицентровом российском исследовании РАКУРС целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности среди больных с высоким сердечно-сосудистым риском, принимавших УДХК, к концу 6-месячного периода терапии достигнуты у 37%, в то время как среди не принимавших — у 20% ( $p = 0,01$ ) [60].

## Прогноз

На сегодняшний день сведения о прогностической значимости НАЖБП БО ограничены и неоднозначны. Так, в работе Dela Cruz et al. на основании наблюдения пациентов с НАЖБП в течение 11 лет была установлена более высокая летальность в группе НАЖБП-БО ( $P < 0.02$ ), несмотря на их существенно более благоприятный метаболический профиль по сравнению с НАЖБП-О [50]. Напротив, исследование Leung et al. установило отсутствие достоверных различий по частоте клинически значимых осложнений между группами НАЖБП-О и НАЖБП-БО (12% и 8%, соответственно,  $P = 0.019$ ), однако все летальные исходы (4%) наблюдались в группе НАЖБП-О при медиане наблюдения 49 мес [51].

## Заключение

Публикации, посвященные НАЖБП-БО, большей частью исходят из азиатских стран. Связан ли данный факт с большей распространенностью заболевания в этом регионе, пока неясно. В России этот диагноз сегодня практически не ставится, хотя расчетное количество таких пациентов должно быть значительным. Очевидно, что НАЖБП-БО, как и «классический» вариант болезни, сопряжена с риском развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и сердечно-сосудистой смертностью. Кроме того, настороженность российских врачей в отношении данного диагноза неприемлемо низкая, особенно при отсутствии возможности выполнения биопсии печени с грамотным гистологическим описанием. Наконец, пока не разработаны специфические подходы к

лечению, в первую очередь медикаментозному, поскольку убедить пациента с нормальной массой тела в необходимости модификации образа жизни гораздо труднее, чем при наличии ожирения. Следовательно, актуальность проблемы не вызывает сомнений, и она ждет своих исследователей.

Рис. 1. Измерение сагиттального абдоминального диаметра.



Figure 2 - Assessing of the SAD in the supine position.

Рис. 2. Предполагаемый патогенез НАЖБП-БО.

Под влиянием генетических (полиморфизмы адипонутрина, CETP, SREBF-2) и пищевых факторов (холестерин, фруктоза), а также нарушения передачи инсулинового сигнала формируется ключевое патогенетическое звено НАЖБП-БО – ИР. Она, в свою очередь, способствует как липолизу, так и липогенезу, обуславливающим перегрузку печени СЖК. Последствиями этой перегрузки являются инициация дополнительной «печеночной» ИР, стресс ЭР, активация NFκB, жировая дистрофия гепатоцитов и окисление СЖК, ведущее к гиперпродукции АФК. Стресс ЭР усиливает синтез ТГ, способствует апоптозу гепатоцитов и активирует JNK и макрофаги. NFκB стимулирует продукцию TNF-α, блокирующего инсулиновый рецептор и нарушающего продукцию адипонектина. Цитокиновые сигналы макрофагов, АФК и изменение соотношения адипонектин/лептин в пользу последнего ведет к активации звездчатых клеток печени и гиперпродукции экстрацеллюлярного матрикса, то есть фиброгенезу.

*НАЖБП-БО – неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения, CETP – белок-переносчик эфиров холестерина, SREBF-2 – стерол-регулирующий элемент-связывающий фактор 2, ИР – инсулинорезистентность, СЖК – свободные жирные кислоты, ЭР –*

*эндоплазматический ретикулум, NFκB – ядерный фактор каппа В, АФК – активные формы кислорода, JNK – c-jun n-терминальная киназа, TNF-α – фактор некроза опухолей альфа.*

#### Литература

1. Kim D, Chung GE, Kwak MS, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:132–138 e4.
2. Wattacheril J., Arun J. Sanyal A.J. Lean NAFLD: an underrecognized outlier *Curr Hepatology Rep* (2016) 15:134–139 doi 10.1007/s11901-016-0302-1
3. Chan WK, Nik Mustapha NR, Wong GL, Wong VW, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. *United European Gastroenterol J.* 2017 Feb;5(1):76-85. doi: 10.1177/2050640616646528.
4. Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC, Sun CH. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 21;20(47):17932-40. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17932.
5. Kim D, Kim WR. Nonobese fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr;15(4):474-485. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.028.
6. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, Hardies J, Cusi K. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Diabetes Care.* 2012;35:873–878. doi: 10.2337/dc11-1849.
7. El Azeem HA, Khalek el-SA, El-Akabawy H, Naeim H, Khalik HA, Alfifi AA. Association between nonalcoholic fatty liver disease and the incidence of cardiovascular and renal events. *J Saudi Heart Assoc.* 2013;25:239–246. doi: 10.1016/j.jsha.2013.07.004.
8. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, Fan T, Chu WC, Woo J, Chan AW, Choi PC, Chim AM, Lau JY, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2011;60:829–836. doi: 10.1136/gut.2011.237974
9. Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S, Yerian LM, Lopez R, McCullough AJ. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57:528–534. doi: 10.1007/s10620-011-2006-2.
10. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, et al. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998; 47:699–713.
11. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1852–1858.
12. Consultation WHO. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363(9403):157–63.
13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062.
14. Vos B, Moreno C, Nagy N, Féry F, Cnop M, Vereerstraeten P, Devière J, Adler M. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011;74:389–394.
15. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med.* 2004;164:2169–2175. DOI: 10.1001/archinte.164.19.2169
16. Liu CJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Asian people who are not obese. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:1555–1560. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07222.

17. Sinn DH, Gwak GY, Park HN, et al. Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in nonobese, non-diabetic middle-aged Asian adults. *Am J Gastroenterol* 2012;107:561–567.
18. Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010; 51:1593–1602.
19. Xu C, Yu C, Ma H, et al. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1299–1304.
20. Wei JL, Leung JC, Loong TC, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1306–1314; quiz 15.
21. Kim D, Kim W. Non-overweight fatty liver disease (NOFLD): a distinct entity? *Hepatology* 2012;56:A886–A887.
22. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387–1395.
23. Foster T, Anania FA, Li D, et al. The prevalence and clinical correlates of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in African Americans: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Dig Dis Sci* 2013;58:2392–2398.
24. Bluher M. The distinction of metabolically ‘healthy’ from ‘unhealthy’ obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:38–43.
25. Messier V, Karelis AD, Robillard ME, et al. Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes. *Metabolism* 2010;59:20–24.
26. Finelli C, Tarantino G. Is visceral fat reduction necessary to favour metabolic changes in the liver? *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:205–208.
27. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, et al. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: E1756–E1760.
28. Meng K, Lee CH, Saremi F. Metabolic syndrome and ectopic fat deposition: what can CT and MR provide? *Acad Radiol* 2010; 17:1302–1312.
29. Yim JY, Kim D, Lim SH, et al. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric measure of visceral adipose tissue in the Asian general population. *Diabetes Care* 2010;33:2665–2670.
30. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomain A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol* 2012;56:1145–1151.
31. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, et al. Incidence of nonalcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2015;62:182–189.
32. Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909–916.
33. Enjoji M, Yasutake K, Kohjima M, et al. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease: the significance of cholesterol. *Int J Hepatol* 2012;2012:925807.
34. Wouters K, van Gorp PJ, Bieghs V, et al. Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48:474–486.
35. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:401–409.
36. Enjoji M, Machida K, Kohjima M, et al. NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2010; 9:29.
37. Assy N, Nasser G, Kamayse I, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008;22:811–816.

38. Abid A, Taha O, Nseir W, et al. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009;51:918–924.
39. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:325–334.
40. Lallukka S, Sevastianova K, Perttila J, et al. Adipose tissue is inflamed in NAFLD due to obesity but not in NAFLD due to genetic variation in PNPLA3. *Diabetologia* 2013;56:886–892.
41. Adams LA, Marsh JA, Ayonrinde OT, et al. Cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms increase the risk of fatty liver in females independent of adiposity. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1520–1527.
42. Caballero F, Fernandez A, De Lacy AM, et al. Enhanced free cholesterol, SREBP-2 and StAR expression in human NASH. *J Hepatol* 2009;50:789–796.
43. Musso G, Cassader M, Bo S, et al. Sterol regulatory element-binding factor 2 (SREBF-2) predicts 7-year NAFLD incidence and severity of liver disease and lipoprotein and glucose dysmetabolism. *Diabetes* 2013;62:1109–1120.
44. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617–649.
45. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1104–1112.
46. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828–835.
47. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol*. 2016 Nov;65(5):1006-1016. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.005.
48. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917–923.
49. Margariti A, Deutsch M, Manolakopoulos S, et al. The severity of histologic liver lesions is independent of body mass index in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:280–286.
50. Dela Cruz A, Bugianesi E, George J, et al. Characteristics and long-term prognosis of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014;146:S-909.
51. Leung JC, Loong TC, Wei JL, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology* 2016 Jun 23. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28697>. Epub ahead of print.
52. Wong VW, Chan RS, Wong GL, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2013;59:536–542.
53. Jin YJ, Kim KM, Hwang S, et al. Exercise and diet modification in non-obese non-alcoholic fatty liver disease: analysis of biopsies of living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:1341–1347.
54. Shen J, Wong GL, Chan HL, et al. PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30:139–146.
55. Magkos F. Exercise and fat accumulation in the human liver. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:507–517.
56. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011; 60:1278–1283.
57. Lombardi R, Onali S, Thorburn D, Davidson BR, Gurusamy KS, Tsochatzis E. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): an attempted network meta-

- analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 30;3:CD011640.  
doi:10.1002/14651858.CD011640.pub2.
58. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maynard M, Larrey D, Serfaty L, Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Rivière M, Spénard J; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011 May;54(5):1011-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030
59. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, Zeuzem S, Hein J, Berg T; NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010 Aug;52(2):472-9. doi: 10.1002/hep.23727.
60. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А., Рабочая группа исследования РАКУРС\* «Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчнопузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодеоксихолевой кислоты» *Тер. архив* 2014;12: 48-52, doi: 10.17116/terarkh2014861248-52.